

Aus dem Institut für
Veterinär-Physiologie, -Biochemie, -Pharmakologie und -Toxikologie
- Fachrichtung Biochemie -
im Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

DER EINFLUSS VERSCHIEDENER HORMONE AUF DIE LIPOLYSE IM PFERDEDEPOTFETT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Dieter Zander
Tierarzt aus Langen

Berlin 1973
Journal-Nr. 821

Aus dem Institut für
Veterinär-Physiologie, -Biochemie, -Pharmakologie und -Toxikologie
- Fachrichtung Biochemie -
im Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

DER EINFLUSS VERSCHIEDENER HORMONE AUF DIE LIPOLYSE IM PFERDEDEPOTFETT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Dieter Zander

Tierarzt aus Langen

Berlin 1973
Journal-Nr. 821

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin



Vorsitzender des Fachbereichsrats: Prof. Dr. Hans-Jürgen Sinell

1. Referent: Prof. Dr. Dr. Kraft Drepper

2. Referent: Prof. Dr. Hubert Weik

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juli 1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik	
In-vitro-Untersuchungen	5
In-vivo-Untersuchungen	7
Ergebnisse und Diskussion	
In-vitro-Untersuchungen	
I. Untersuchung verschiedener Hormone auf ihren lipolysesteigernden Effekt	8
II. Wirkung zweier Sympathicolytica auf die Lipolyse	11
III. Wirkung des Insulins auf die Lipolyse	14
In-vivo-Untersuchungen	
I. Wirkung von TSH auf die Lipolyse	15
II. Wirkung der Catecholamine auf die Lipolyse	17
Zusammenfassung der Ergebnisse	28
Literaturverzeichnis	29



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Die Fette sind als Energiequelle für den menschlichen und tierischen Organismus von großer Bedeutung. Insbesondere während des Hungerns, bei längerer Muskeltätigkeit und unter dem Einfluß von Kälte werden Fettsäuren zur Energiegewinnung herangezogen (ISSEKUTZ et al., 1964). Nahezu alle Organe können freie Fettsäuren (FFS) aus dem Blut aufnehmen, oxydativ abbauen und dadurch einen großen Teil ihres Energiebedarfs decken (GORDON und CHERKES, 1956). In welchem Ausmaß die FFS verstoffwechselt werden, hängt von ihrer Konzentration im Blut ab. Da die im Blut zirkulierenden FFS fast ausschließlich aus dem Depotfettgewebe stammen, wird der Umfang der Fettsäurenutilisation weitgehend durch die Freisetzungsrates der Fettsäuren aus dem Depotfett reguliert.

Im Depotfett sind die Fettsäuren als Triglyceride gespeichert. Die Triglyceride können als solche die Fettzelle nicht verlassen, sondern müssen vorher in Glycerin und Fettsäuren gespalten werden. An dieser enzymatischen Hydrolyse (= Lipolyse) sind mindestens zwei verschiedene Enzyme beteiligt (VAUGHAN et al., 1964):

Eine triglyceridspezifische Lipase beschleunigt den Abbau der Triglyceride zu Diglyceriden und freien Fettsäuren. Die Aktivität dieses Enzyms kann durch verschiedene Hormone beeinflusst werden.

Die vollständige Hydrolyse der Diglyceride über Monoglyceride in freies Glycerin und freie Fettsäuren wird möglicherweise durch eine einzige Lipase katalysiert (STRAND et al., 1964; VAUGHAN et al., 1964; JUNGAS und SCHWARTZ, 1970). Dieses Enzym unterscheidet sich von der triglyceridspezifischen Lipase durch seine Unempfindlichkeit gegenüber Hormonen und durch seine wesentlich größere Aktivität. Di- und Monoglyceride wer-

den so rasch hydrolytisch gespalten, daß sie selbst dann nicht in nennenswerten Mengen im Depotfett angereichert werden, wenn die Triglyceridlipase maximal stimuliert ist (WESTERMANN, 1967).

Das bedeutet, daß die Triglyceridlipase die Geschwindigkeit der gesamten Lipolyse limitiert und somit das Schrittmacherenzym des Fettabbaus darstellt.

Das durch vollständige Hydrolyse der Triglyceride freigesetzte Glycerin kann in der Fettzelle nicht reutilisiert werden (SHAPIRO et al., 1957; LYNN et al., 1960). Der erforderliche Stoffwechselschritt, die Phosphorylierung zum α -Glycerinphosphat, ist praktisch nicht möglich, weil im Depotfett, außer nach langer Nahrungskarenz (HERRERA und AYANZ, 1972), keine nennenswerte Glycerokinaseaktivität vorhanden ist (WIELAND und SUYTER, 1957). Da das freie Glycerin nahezu vollständig von der Fettzelle an das Blut abgegeben wird, ist es als Maß für die Lipolyse brauchbar (STEINBERG und VAUGHAN, 1965).

Die im Verlauf der Lipolyse freigesetzten Fettsäuren können in der Fettzelle aktiviert und im Gegensatz zum freien Glycerin zur Resynthese von Triglyceriden herangezogen werden, vorausgesetzt, es steht genügend α -Glycerinphosphat aus dem Glukosestoffwechsel zur Verfügung (MARGOLIS und VAUGHAN, 1962).

Verfügt die Fettzelle nicht über genügend Glukose, wie z.B. während des Hungerns, läuft die Resynthese mit verminderter Geschwindigkeit ab, und es werden mehr Fettsäuren an das Blut abgegeben.

Im Gegensatz dazu ist die Resynthese kurz nach der Nahrungsaufnahme so gesteigert, daß praktisch keine Fettsäuren vom Depotfett abgegeben werden. Das nach der Kohlenhydratresorption ausgeschüttete Insulin erhöht die

Permeabilität der Fettzellmembran für Glukose (WINEGRAD und RENOLD, 1958; JEANRENAUD und RENOLD, 1959) und fördert deren intrazellulären Abbau (CROFFORD und RENOLD, 1965). Die Fettzelle wird dadurch so reichlich mit α -Glycerinphosphat versorgt, daß fast alle hydrolytisch freigesetzten Fettsäuren wieder verestert werden.

Die Fettsäuren, die nicht zur Resynthese von Triglyceriden herangezogen werden, verlassen die Fettzelle und werden an Albumin gebunden (RESHEF et al., 1958) mit dem Blutstrom abtransportiert.

Resynthese und Lipolyse laufen im Depotfett kontinuierlich nebeneinander ab (VAUGHAN und STEINBERG, 1963). Während die Resyntheserate vom Substratangebot abhängt, wird das Ausmaß der Lipolyse durch bestimmte Hormone reguliert. In den letzten Jahren konnte weitgehend aufgeklärt werden, wie die Hormone ihre Wirkung auf die Triglyceridlipase entfalten: Die Hormone beeinflussen die Aktivität der Triglyceridlipase nicht direkt, sondern über eine Vermittlersubstanz, das zyklische Nukleotid Adenosin-3',5'-monophosphat (3',5'-AMP).

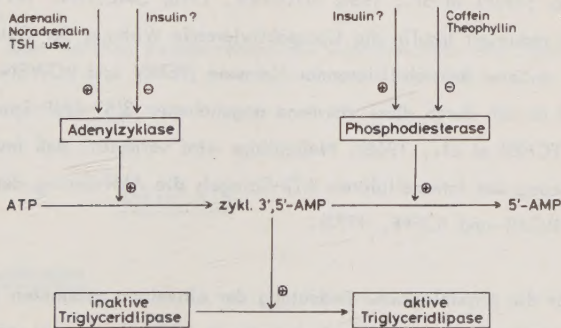


Abb.1: Die Rolle des zyklischen 3',5'-AMP im Aktivierungssystem der Triglyceridlipase

Lipolysesteigernde Hormone wie Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, TSH, ICSH, Vasopressin und Glukagon (auch "first messengers" genannt) stimulieren eine in der Fettzellmembran lokalisierte Adenylzyklase (DAVOREN und SUTHERLAND, 1963). Dieses Enzym fördert die Synthese von 3',5'-AMP ("second messenger") aus Adenosintriphosphat (KLAINER et al., 1962). Das zyklische 3',5'-AMP aktiviert über eine oder mehrere Proteinkinasen die Triglyceridlipase (SUTHERLAND et al., 1965). Daher ist die Aktivität dieser Lipase letztlich vom intrazellulären 3',5'-AMP-Spiegel abhängig (BUTCHER et al., 1964; BRODIE et al., 1966).

Der 3',5'-AMP-Spiegel kann nicht nur durch eine Aktivierung der Adenylzyklase angehoben werden, sondern auch durch eine Hemmung der Phosphodiesterase, des Enzyms also, das 3',5'-AMP zu 5'-AMP abbaut (BUTCHER und SUTHERLAND, 1962). Kompetitive Hemmstoffe der Phosphodiesterase sind die Methylxanthine Coffein und Theophyllin (HYNIE et al., 1965).

Umgekehrt könnte Insulin, das bei verschiedenen Spezies einen antilipolytischen Effekt hat (JUNGAS und BALL, 1963), den 3',5'-AMP-Spiegel dadurch senken, daß es entweder die Adenylzyklase hemmt oder die Phosphodiesterase stimuliert. Der genaue Angriffspunkt ist noch umstritten (JUNGAS, 1966; SENFT et al., 1968; BUTCHER, 1970; GALTON, 1971). Auf jeden Fall reduziert Insulin die lipaseaktivierende Wirkung der Catecholamine und anderer fettmobilisierender Hormone (PERRY und BOWEN, 1962), indem es den durch diese Hormone angehobenen 3',5'-AMP-Spiegel senkt (BUTCHER et al., 1966). Neuerdings wird vermutet, daß Insulin auch durch Senkung des intrazellulären ATP-Spiegels die Aktivierung der Lipase hemmt (KNIGHT und ILIFFE, 1973).

Über die physiologische Bedeutung der einzelnen genannten Hormone im Fettstoffwechsel des Säugetierorganismus ist bis heute erst wenig bekannt. Das liegt insbesondere daran, daß kein einziges Hormon die Lipolyse bei

allen untersuchten Spezies beeinflusst. Vielmehr bestehen große tierartliche Unterschiede (RUDMAN und DI GIROLAMO, 1967). Beispielsweise haben die bei der Ratte hochwirksamen Hormone Adrenalin, Noradrenalin, TSH und Glukagon beim Kaninchen überhaupt keinen Effekt auf die Lipolyse (RUDMAN, 1963). Im Depotfett des Schweines sind alle bisher getesteten Hormone unwirksam (RUDMAN, 1963). Insulin fördert zwar bei allen untersuchten Spezies die Resynthese, zeigt aber z.B. beim Kaninchen keinen antilipolytischen Effekt (RUDMAN und SHANK, 1966).

Beim Pferd haben CARLSON et al. (1965) durch eine Adrenalininfusion eine beträchtliche Beschleunigung der Lipolyse erzielt. Untersuchungen über die lipolysesteigernde Wirkung weiterer Hormone liegen für diese Tierart nicht vor.

Ziele der vorliegenden Arbeit waren:

1. beim Pferd in vitro und in vivo verschiedene Hormone auf ihren fettmobilisierenden Effekt zu untersuchen,
2. festzustellen, ob Insulin im Pferdedepotfett einen antilipolytischen Effekt hat,
3. in vivo die Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin miteinander zu vergleichen,
4. zu klären, über welchen Rezeptorentyp die Catecholamine die Lipolyse stimulieren.

Methodik

In-vitro-Untersuchungen

Als Versuchstiere dienten klinisch gesunde Schlachtpferde (Kalt- und Warmblutpferde) im Alter von 2 - 20 Jahren. Die Tiere wurden 3 Stunden vor der

Tötung gefüttert. Sofort nach der Tötung - noch während des Ausblutens - wurde ein etwa 100 g schwerer Fettgewebslappen aus dem subperitonealen Bauchfett entnommen und in einem Dewar-Gefäß bei 37°C in das Labor transportiert (Die Zeit zwischen der Tötung der Tiere und der Inkubation der Fettproben betrug durchschnittlich 15-20 Minuten, maximal 40 Minuten). Aus dem Zentrum der Fettprobe wurden pro Versuchsansatz vier ungefähr 50 mg schwere bindegewebsfreie Fettstückchen herausgeschnitten, gewogen und zusammen mit dem Inkubationsmedium in ein 25 ml-Erlenmeyerkölbchen gebracht und eine Stunde lang bei 37°C im Warburgapparat inkubiert. Die Schüttelfrequenz betrug 80 Bewegungen pro Minute. Die Gasphase war Luft.

Das Verhältnis Inkubationsmedium zu Fettgewebe wurde in allen Ansätzen konstant gehalten und betrug 1 ml pro 50 mg. Als Inkubationsmedium diente eine 4%ige Lösung von Albumin (Rinderserumalbumin, Behringwerke) in Krebs-Ringer-Phosphatpuffer pH 7,4 (KREBS et al., 1964). Dem Puffer war 0,1 M CaCl_2 zugesetzt worden (Endkonzentration: 0,45%). Das Albumin war nach CHEN (1967) von Fettsäuren befreit worden.

Die Zusätze zum Inkubationsmedium unterschieden sich je nach Fragestellung:

1. Untersuchung verschiedener Hormone auf ihren lipolysesteigernden Effekt

Für diese Versuche wurden dem Inkubationsmedium generell 10 μM Glukose sowie $5 \cdot 10^{-5}$ μM Trijodthyronin pro ml zugesetzt. Außerdem enthielten die verschiedenen Ansätze pro ml Inkubationsmedium:

- a) Adrenalin (Hoechst): 0,1 μg ; 1,0 μg ; 10 μg
- b) Noradrenalin (Hoechst): 0,1 μg ; 1,0 μg ; 10 μg
- c) ACTH vom Schwein (Hoechst): 10 μg ; 100 μg
- d) TSH vom Schaf und vom Rind (Organon bzw. Mann Res. Lab., USA):
1 μg ; 10 μg ; 100 μg
- e) ICSH vom Pferd (Mann Res. Lab., USA): 10 μg ; 100 μg

- f) Glukagon vom Rind (Hoechst): 10 µg; 100 µg
- g) Lysin-Vasopressin, synthetisch (Serva): 10 µg; 100 µg
- h) Arginin-Vasopressin, synthetisch (NBC, USA): 10 µg; 100 µg

2. Wirkungen zweier Sympathicolytica auf die Lipolyse

Für diese Versuche wurden dem Inkubationsmedium generell 10 µM Glukose pro ml zugesetzt. Außerdem enthielten die verschiedenen Ansätze pro ml Inkubationsmedium:

- a) Adrenalin (Hoechst): 1 µg
- b) Propranolol (ICI, England): 10 µg
- c) Adrenalin 1 µg + Propranolol 10 µg
- d) Phentolamin (Ciba): 1000 µg
- e) Adrenalin 1 µg + Phentolamin 10 µg
- f) Adrenalin 1 µg + Phentolamin 100 µg
- g) Adrenalin 1 µg + Phentolamin 1000 µg

3. Wirkung des Insulins auf die Lipolyse

Die Versuchsansätze enthielten pro ml Inkubationsmedium:

- a) Noradrenalin (Hoechst): 1 µg
- b) Insulin vom Rind (Hoechst): 1 mE
- c) Noradrenalin 1 µg + Insulin 1 mE

Nach beendeter Inkubation wurden im Medium die freien Fettsäuren titrimetrisch (KO und ROYER, 1967) und das freie Glycerin enzymatisch (SCHMIDT und VON DAHL, 1968) bestimmt.

In-vivo-Untersuchungen

Für die In-vivo-Untersuchungen standen 4 ruhige und klinisch gesunde Pferde im Alter von 7 bis 9 Jahren zur Verfügung: ein Fjordpferdwallach und

drei Traber (Hengst, Stute, Wallach). Die Versuche wurden jeweils morgens vor der Fütterung durchgeführt.

Folgende Pharmaka wurden in den angegebenen Dosierungen auf ihren lipolysesteigernden Effekt untersucht (Adrenalin und Noradrenalin wurden äquimolar dosiert):

- a) Adrenalin (Hoechst): 0,01; 0,05; 0,25 $\mu\text{g/kg/min}$
- b) Noradrenalin (Hoechst): 0,0092; 0,046; 0,23; 1,5 $\mu\text{g/kg/min}$
- c) Isoproterenol (Boehringer): 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$
- d) TSH (Organon): 1,1 mg/kg

Zwei Sympathicolytica wurden wie folgt dosiert:

- a) Propranolol (ICI, England): Einleitungsdosis: 0,2 mg/kg (einmalig); Erhaltungsdosis: 6,5 $\mu\text{g/kg/min}$ (Dauerinfusion)
- b) Phentolamin (Ciba): 0,5 mg/kg

Die in physiologischer Kochsalzlösung gelösten Substanzen wurden in eine Vena jugularis infundiert. Aus der anderen V. jugularis* wurde durch eine Braunüle Blut entnommen. Das Blut wurde mit EDTA ungerinnbar gemacht, gekühlt und zentrifugiert. Im Plasma wurden die FFS und das freie Glycerin mit den Methoden bestimmt, wie sie für die In-vitro-Untersuchungen angegeben sind.

Ergebnisse und Diskussion

In-vitro-Untersuchungen

1. Untersuchung verschiedener Hormone auf ihren lipolysesteigernden Effekt

Die In-vitro-Untersuchungen waren dadurch erschwert, daß es sich bei den Schlachtpferden, die zur Verfügung standen, um sehr uneinheitli-

*) Die Punktion der A. carotis brachte keine Veränderung der Meßgrößen.

che und zum Teil sehr alte Tiere handelte. Mit zunehmendem Alter der Versuchstiere soll die Ansprechbarkeit des Depotfetts auf lipolysesteigernde Hormone nachlassen (JELINKOVA - TENOROVA und HRUZA, 1963). Aus diesem Grund wurde dem Inkubationsmedium für diese Untersuchungen Trijodthyronin zugesetzt. Trijodthyronin erhöht die Empfindlichkeit des Depotfettgewebes gegenüber Hormonen, die die Lipolyse stimulieren, verändert selbst jedoch nicht die spontane Lipolyse-rate (VAUGHAN, 1967; CALDWELL und FAIN, 1971). Dieser Befund wurde in Vorversuchen bestätigt.

Aus der Abbildung 2 (Seite 10) ist ersichtlich, daß der Zusatz von ACTH, Glukagon und Lysin - Vasopressin zum Inkubationsmedium ohne Einfluß auf die Freisetzungsrates von Fettsäuren und Glycerin bleibt. Dagegen bewirken steigende Konzentrationen Adrenalin, Noradrenalin, TSH, ICSH und Arginin - Vasopressin eine deutliche Zunahme der vom Depotfett abgegebenen Fettsäuren- und Glycerinmengen.

Wegen der Heterogenität des zur Verfügung stehenden Tiermaterials wurde darauf verzichtet, die Effekte der verschiedenen Hormone untereinander statistisch zu vergleichen.

Trotzdem ist eindeutig klar, daß die Catecholamine, TSH, ICSH und Arginin - Vasopressin in vitro die Lipolyse stimulieren, und daß ACTH, Glukagon und Lysin - Vasopressin keinen lipolysesteigernden Effekt auf das Pferdedepotfett ausüben.

Als Ursache für die Unwirksamkeit von ACTH, Glukagon und Lysin - Vasopressin ist in Betracht zu ziehen, daß es sich bei allen drei Hormonen um artfremde Hormone handelte. Andererseits stimulieren beim Pferd sowohl das vom Schaf als auch das vom Rind gewonnene TSH die Lipolyse, wie Abb. 2 zeigt. Auch RUDMAN (1965) hat bei der

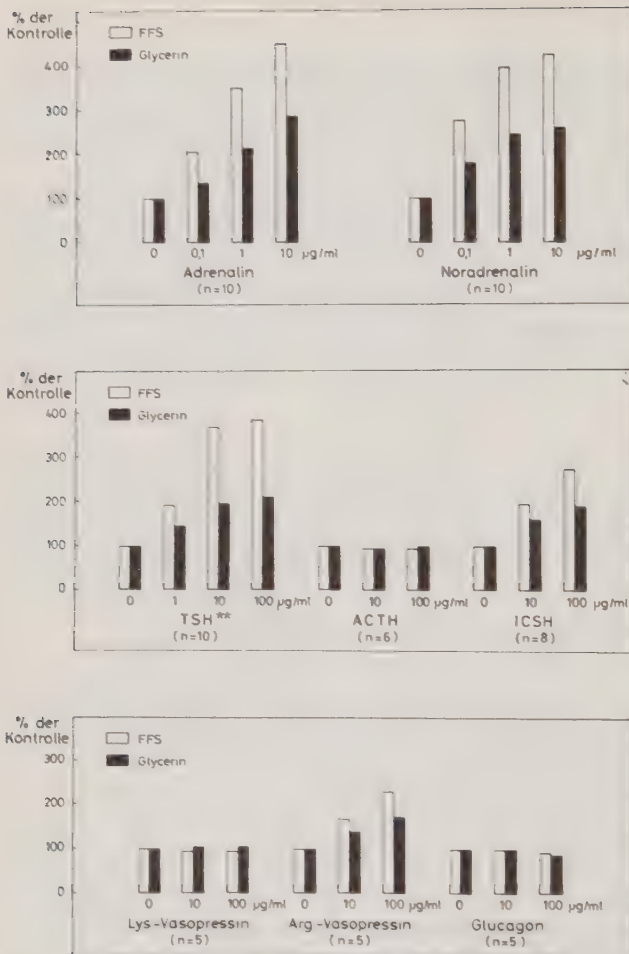


Abb. 2: Der Einfluß verschiedener Hormone auf die Abgabe von Fettsäuren und Glycerin aus dem Pferdedepotfett an das Inkubationsmedium.
Kontrollen (= 100%): 2,3 µM Fettsäuren/g Fettgewebe/Stunde
2,3 µM Glycerin/g Fettgewebe/Stunde

Verwendung heterologer Hormone ähnliche Ergebnisse erzielt wie mit den homologen.

↗ TSH vom Schaf und vom Rind unterschieden sich nicht in der Wirkung.

Eine plausible Erklärung für die Unwirksamkeit mancher Peptidhormone bei bestimmten Spezies fanden jedoch RUDMAN et al. (1964), als es ihnen gelang, im Rattendepotfett Peptidasen nachzuweisen, die Proteohormone zu inaktivieren vermögen. Es ist denkbar, daß solche hormonspaltenden Enzyme bei den Tierarten vorkommen, bei denen bestimmte Peptidhormone die Lipase nicht aktivieren.

II. Wirkung zweier Sympathicolytica auf die Lipolyse

Nach der Theorie von AHLQUIST (1948) unterscheidet man in den Effektorzellen der Catecholamine zweierlei Arten adrenerger Rezeptoren: Alpha- und Beta-Rezeptoren. α -Rezeptoren vermitteln in erster Linie eine Kontraktion, β -Rezeptoren eine Erschlaffung der glatten Muskulatur. Beide Rezeptoren werden durch die Catecholamine unterschiedlich erregt. Noradrenalin wirkt hauptsächlich α -adrenerg, Isoproterenol fast ausschließlich β -adrenerg. Adrenalin erregt sowohl α - als auch β -Rezeptoren. Die Rezeptorentheorie wird vor allem dadurch gestützt, daß spezifische Hemmstoffe der α -Rezeptoren (z.B. Phentolamin) und der β -Rezeptoren (z.B. Propranolol) entdeckt wurden.

Die Meinungen darüber, welcher Rezeptorentyp für die lipolysesteigernde Wirkung der Catecholamine verantwortlich ist, gehen weit auseinander (WENKE, 1966). Der betreffende Rezeptor wird beschrieben als α (ARIENS et al., 1963), sicherlich nicht α (WESTERMANN und STOCK, 1963), β (PILKINGTON et al., 1962), nicht typisch β (ELLIS et al., 1967) und weder α noch β (WENKE et al., 1962). Seit einigen Jahren überwiegt in der Literatur die Ansicht, daß die Lipolyse über eine Erregung der β -Rezeptoren stimuliert wird (WENKE, 1970; WESTERMANN und STOCK, 1970).

Um herauszufinden, über welchen Rezeptor die Catecholamine ihren

fettmobilisierenden Effekt beim Pferd ausüben, wurden in der vorliegenden Arbeit die einzelnen Rezeptoren durch spezifische kompetitive Hemmstoffe (Propranolol und Phentolamin) blockiert.

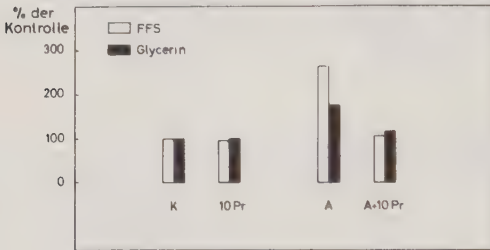


Abb. 3: Wirkung eines β -Rezeptorenblockers auf die Lipolyse (Anzahl der Versuchstiere: 7). Zusätze zum Inkubationsmedium: K = kein Zusatz (Kontrolle ***); 10 Pr = 10 μ g Propranolol/ml; A = 1 μ g Adrenalin/ml; A + 10 Pr = 1 μ g Adrenalin/ml + 10 μ g Propranolol/ml.

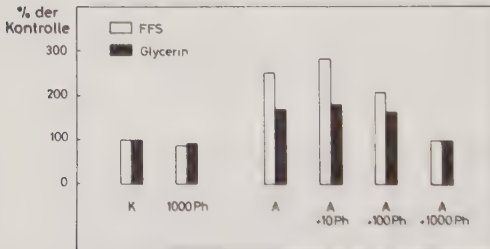


Abb. 4: Wirkung eines α -Rezeptorenblockers auf die Lipolyse (Anzahl der Versuchstiere: 7). Zusätze zum Inkubationsmedium: K = kein Zusatz (Kontrolle ***); 1000 Ph = 1000 μ g Phentolamin/ml; A = 1 μ g Adrenalin/ml; A + 10 Ph = 1 μ g Adrenalin/ml + 10 μ g Phentolamin/ml; A + 100 Ph = 1 μ g Adrenalin/ml + 100 μ g Phentolamin/ml; A + 1000 Ph = 1 μ g Adrenalin/ml + 1000 μ g Phentolamin/ml.

Abb. 3 zeigt, daß Adrenalin (1 μ g/ml) seine lipolysesteigernde Wirkung verliert, wenn dem Inkubationsmedium 10 μ g/ml Propranolol zugesetzt

***) Kontrolllipolyse: 2,3 μ M Fettsäuren/g Fettgewebe/Stunde
2,3 μ M Glycerin/g Fettgewebe/Stunde

werden. Dieselbe Menge Phentolamin ($10 \mu\text{g/ml}$) hat keinen Einfluß auf die durch Adrenalin beschleunigte Lipolyse (Abb. 4). Die 10-fache Menge Phentolamin ($100 \mu\text{g/ml}$) reduziert die Adrenalinwirkung geringgradig. Wird der α -Rezeptorenblocker noch höher dosiert ($1000 \mu\text{g/ml}$), läßt sich der Catecholamineffekt auf das Depotfett vollständig aufheben. Die fettmobilisierende Wirkung der Catecholamine kann also durch geringe Mengen eines β -Rezeptorenblockers, aber auch durch eine massive Dosis eines α -Rezeptorenblockers verhindert werden.

Propranolol und Phentolamin unterscheiden sich weder wesentlich in ihrem Molekulargewicht noch in ihrer Affinität zu den jeweiligen Rezeptoren (WENKE, 1966). Vorausgesetzt, α - und β -Rezeptoren sind in den Effektorzellen in annähernd gleicher Zahl vorhanden, müßte etwa die gleiche Dosis eines α - und eines β -adrenergen Sympathicolyticums alle α - bzw. β -Rezeptoren besetzen. Der Befund, daß der Adrenalin-Effekt auf die Lipolyse von $10 \mu\text{g}$ Propranolol/ml verhindert, von derselben Dosis Phentolamin jedoch überhaupt nicht negativ beeinflusst wird, läßt die Vermutung zu, daß die Lipolysesteigerung durch Erregung der β -Rezeptoren hervorgerufen wird.

Da die Phentolaminkonzentration, die ähnlich wie Propranolol die Lipolyse zu hemmen vermag, mit Sicherheit über der Konzentration liegt, die zur Blockade der α -Rezeptoren erforderlich ist, ist es wahrscheinlich, daß Phentolamin seinen lipolysehemmenden Effekt nicht an den Rezeptoren, sondern an anderer Stelle im Aktivierungssystem der Lipolyse ausübt. Diese Vermutung wird auch durch die Arbeit von STOCK und WESTERMANN (1966) gestützt, die untersuchten, welcher Hemmtyp der Wirkung der beiden Sympathicolytica zugrunde liegt. Nach den Ergebnissen der genannten Autoren hemmt Propranolol die Wirkung der Catecholamine auf die Lipolyse kompetitiv, Phentolamin hingegen

nicht kompetitiv.

III. Wirkung des Insulins auf die Lipolyse

Aus Abb. 5 geht hervor, daß der Zusatz von Insulin zum Inkubationsmedium keinen Einfluß auf die Spontanlipolyse hat. Die normalerweise durch Noradrenalin erzielbare Lipolysesteigerung wird dagegen in Anwesenheit von Insulin deutlich reduziert. Das Ergebnis zeigt, daß Insulin seine antilipolytische Wirkung ausschließlich auf den beschleunigten Fettabbau ausübt.

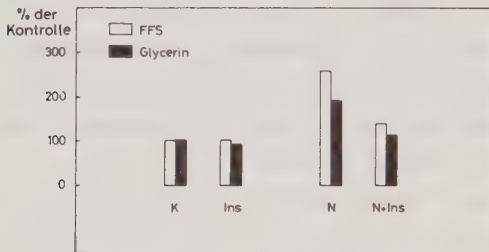


Abb. 5: Wirkung des Insulins auf die Lipolyse (Anzahl der Versuchstiere: 10). Zusätze zum Inkubationsmedium: K = kein Zusatz (Kontrolle ***); Ins = 1 mE Insulin/ml; N = 1 µg Noradrenalin/ml; N + Ins = 1 µg Noradrenalin/ml + 1 mE Insulin/ml.

Insulin hemmt jedoch nur dann die durch ein Catecholamin beschleunigte Lipolyse deutlich, wenn das Catecholamin submaximal dosiert wird (JUNGAS und BALL, 1963). Deshalb ist für diese Untersuchung eine mittlere Dosis Noradrenalin (1 µg/ml) gewählt worden.

Im Gegensatz zu allen anderen In-vitro-Versuchen wurde dem Inkubationsmedium keine Glukose zugesetzt, weil Glukose die antilipolytische Wirkung des Insulins verhindert und darüber hinaus den Catechol-

***) s. S. 12

amin-Effekt auf die Lipolyse sogar noch steigert (JUNGAS und BALL, 1963). Möglicherweise hemmt Glukose eine die Triglyceridlipase inaktivierende Lipase-Phosphatase und hält dadurch die Lipolyse länger in Gang (KNIGHT und ILIFFE, 1973). Insulin würde nach diesen Vorstellungen die Hemmung der Phosphatase noch dadurch verstärken, daß es den intrazellulären Glukosespiegel erhöht.

In-vivo-Untersuchungen

1. Wirkung von TSH auf die Lipolyse

Der Einfluß einer einmaligen intravenösen TSH-Injektion auf die Glycerin- und Fettsäurenkonzentration im Plasma ist in Abb. 6 dargestellt:

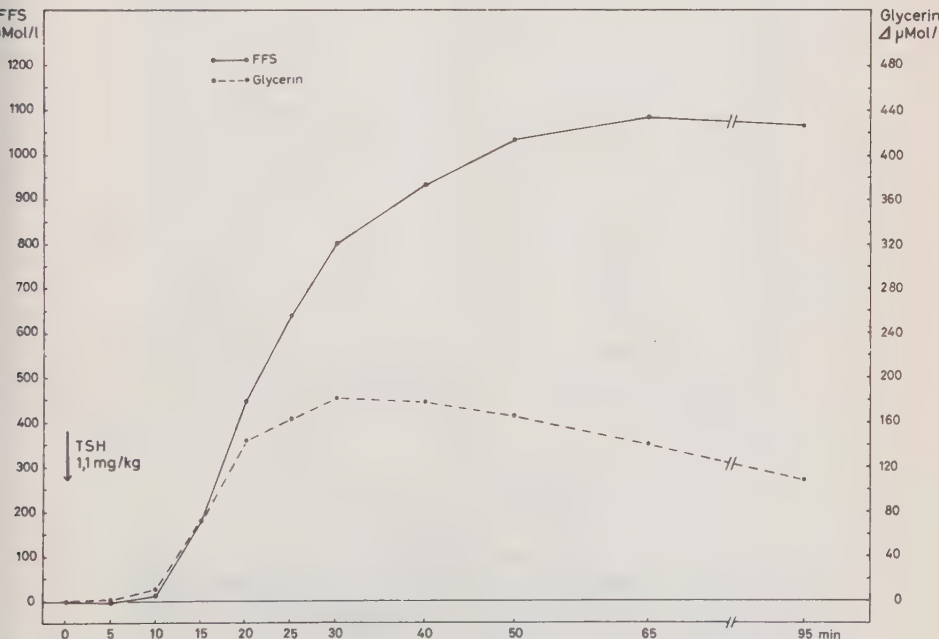


Abb. 6: Wirkung einer einmaligen Injektion von 1,1 mg TSH/kg Körpergewicht auf die Konzentrationen der FFS und des Glycerins im Plasma (Mittelwerte von 4 Pferden). Dargestellt sind die Konzentrationsänderungen gegenüber den Ausgangswerten. Ausgangswerte: 488 μMol FFS/l Plasma; 40 μMol Glycerin/l Plasma.

Nach einer gewissen Latenzzeit (15 Minuten) steigen Glycerin- und FFS-Spiegel deutlich an. Die Glycerinkonzentration fällt 40 Minuten nach der TSH-Applikation langsam wieder ab, während die FFS-Konzentration nach 95 Minuten noch nicht wesentlich gesunken ist.

TSH stimuliert beim Pferd also nicht nur in vitro die Lipolyse, sondern hat auch in vivo einen beachtlichen und langanhaltenden fettmobilisierenden Effekt. Die Beobachtung, daß der FFS-Spiegel sein hohes Niveau nach der Applikation von Peptidhormonen lange beibehält, wurde auch von anderen Autoren gemacht (DI GIROLAMO et al., 1961). Sie könnte dadurch erklärt werden, daß im Organismus das Peptidhormon nur langsam inaktiviert wird.

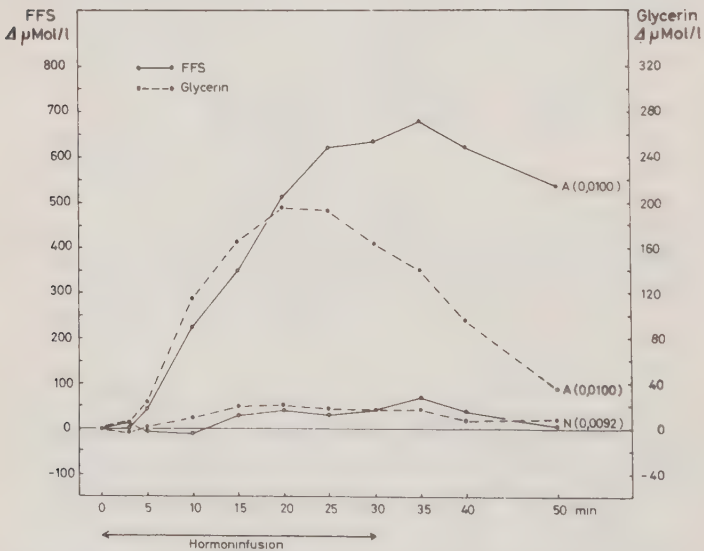


Abb. 7: Vergleich der Wirkungen von $0,01 \mu\text{g}$ Adrenalin/kg Körpergewicht/min (A) und $0,0092 \mu\text{g}$ Noradrenalin/kg Körpergewicht/min (N) auf die Konzentrationen der FFS und des Glycerins im Plasma (Mittelwerte von 4 Pferden). Dargestellt sind die Konzentrationsänderungen gegenüber den Ausgangswerten.

Ausgangswerte:

Adrenalinversuch: $579 \mu\text{Mol}$ FFS/l Plasma, $49 \mu\text{Mol}$ Glycerin/l Plasma
Noradrenalinversuch: $567 \mu\text{Mol}$ FFS/l Plasma, $45 \mu\text{Mol}$ Glyc./l Plasma

II. Wirkung der Catecholamine auf die Lipolyse

Die Infusion sehr kleiner Mengen Adrenalin ($0,01 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min) reicht aus, um die Glycerin- und Fettsäurenkonzentration im Plasma deutlich zu erhöhen (Abb. 7). Äquimolare Mengen Noradrenalin beeinflussen dagegen den Glycerin- und FFS-Spiegel nur unwesentlich.

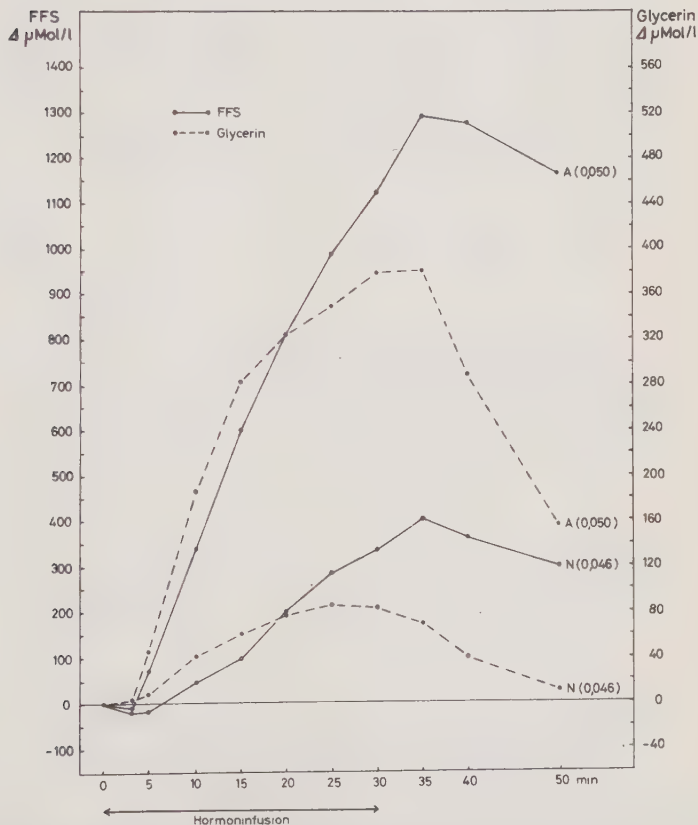


Abb. 8: Vergleich der Wirkungen von $0,05 \mu\text{g}$ Adrenalin/kg Körpergewicht/min (A) und $0,046 \mu\text{g}$ Noradrenalin/kg Körpergewicht/min (N) auf die Konzentrationen der FFS und des Glycerins im Plasma (Mittelwerte von 4 Pferden). Dargestellt sind die Konzentrationsänderungen gegenüber den Ausgangswerten.

Ausgangswerte:

Adrenalinversuch: $586 \mu\text{Mol}$ FFS/l Plasma, $50 \mu\text{Mol}$ Glycerin/l Plasma
 Noradrenalinversuch: $483 \mu\text{Mol}$ FFS/l Plasma, $42 \mu\text{Mol}$ Glyc./l Plasma

Wird die Catecholamindosis vervielfacht (Abb. 8), verursacht auch Noradrenalin einen deutlichen Anstieg der Glycerin- und Fettsäurenkonzentration, jedoch erreichen sie unter der vergleichbaren Menge Adrenalin wesentlich höhere Maxima.

Die höchste getestete Dosis Adrenalin ($0,25 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min) konnte wegen der Herz- und Kreislaufwirkungen nur 15 Minuten lang infundiert werden. Wegen der besseren Vergleichsmöglichkeit wurde die äquimolare Menge Noradrenalin über denselben kürzeren Zeitraum gegeben. Abb. 9 zeigt, daß auch bei dieser Dosierung Adrenalin den Glycerin- und Fettsäurespiegel stärker anhebt als Noradrenalin.

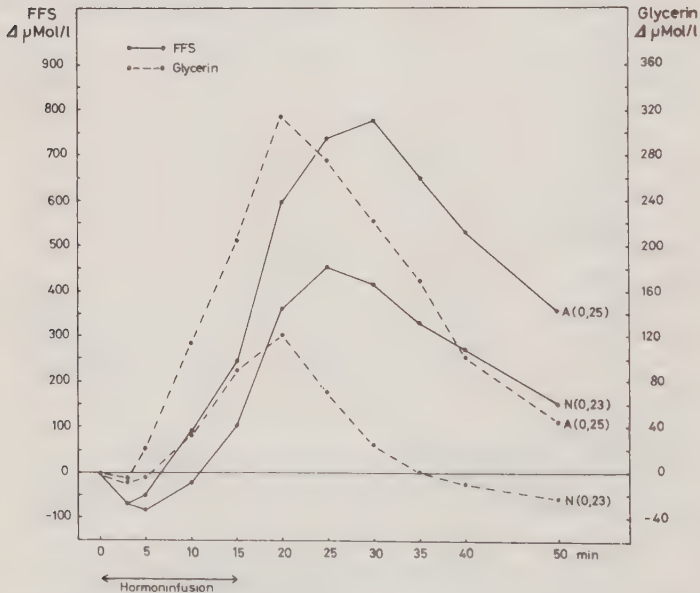


Abb. 9: Vergleich der Wirkungen von $0,25 \mu\text{g}$ Adrenalin/kg Körpergewicht/min (A) und $0,23 \mu\text{g}$ Noradrenalin/kg Körpergewicht/min (N) auf die Konzentrationen der FFS und des Glycerins im Plasma (Mittelwerte von 4 Pferden). Dargestellt sind die Konzentrationsänderungen gegenüber den Ausgangswerten.

Ausgangswerte:

Adrenalinversuch: $518 \mu\text{Mol}$ FFS/l Plasma, $61 \mu\text{Mol}$ Glycerin/l Plasma
 Noradrenalinversuch: $474 \mu\text{Mol}$ FFS/l Plasma, $60 \mu\text{Mol}$ Glyc./l Plasma

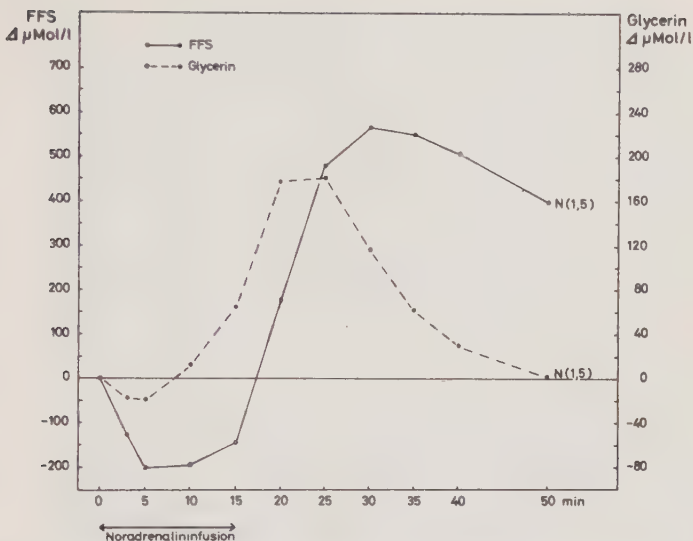


Abb. 10: Wirkung von $1,5 \mu\text{g}$ Noradrenalin/kg Körpergewicht/min (N) auf die Konzentrationen der FFS und des Glycerins im Plasma (Mittelwerte von 4 Pferden). Dargestellt sind die Konzentrationsänderungen gegenüber den Ausgangswerten.
Ausgangswerte: $558 \mu\text{Mol}$ FFS/l Plasma, $46 \mu\text{Mol}$ Glycerin/l Plasma

Selbst die höchste Dosis Noradrenalin ($1,5 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min - Abb. 10) führt nicht zu den Glycerin- und Fettsäurenkonzentrationen, die mit $0,01 \mu\text{g}$ Adrenalin/kg Körpergewicht/min (Abb. 7) erreicht werden.

Aus diesen Befunden kann der Schluß gezogen werden, daß Adrenalin beim Pferd in vivo die Lipolyse wesentlich stärker stimuliert als Noradrenalin. Da Adrenalin eine größere Affinität zu den β -Rezeptoren aufweist als Noradrenalin, ist das ein weiterer Hinweis darauf, daß die Catecholamine die Lipolyse über die Erregung der β -Rezeptoren beschleunigen.

Die Abbildungen 8 bis 10 weisen einige Besonderheiten auf:

Mit steigender Catecholamindosis sinken der Glycerin- und insbesondere der Fettsäurenspiegel kurz nach Infusionsbeginn immer deutlicher und anhaltender unter den Ausgangswert ab. Dieser Konzentrationsabnahme folgt zwar noch während der Infusion ein Anstieg, dieser Anstieg ist jedoch umso flacher, je höher die Catecholamindosis ist. Das wirkt sich so aus, daß 15 Minuten nach Infusionsbeginn eine Adrenalindosis von $0,25 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min (Abb. 9) den Glycerinspiegel weniger anhebt als $0,05 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min (Abb. 8) und die Fettsäurenkonzentration zum selben Zeitpunkt sogar niedriger ist als unter $0,01 \mu\text{g}$ Adrenalin/kg Körpergewicht/min (Abb. 7). Während einer Noradrenalininfusion sind die Erscheinungen des anfänglichen Abfalls und des nur zögernden Wiederanstiegs der Glycerin- und Fettsäurenkonzentrationen noch ausgeprägter als unter Adrenalin: Die nach 15-minütiger Infusion von $0,0092 \mu\text{g}$ Noradrenalin/kg Körpergewicht/min (Abb. 7) gemessene Fettsäurenkonzentration übertrifft die der 150-fachen Dosis (Abb. 10) bei weitem, weil der Fettsäurenspiegel unter $1,5 \mu\text{g}$ Noradrenalin/kg Körpergewicht/min den Ausgangswert erst nach Beendigung der Infusion wieder erreicht. Daß mit der Steigerung der Catecholamindosis trotzdem eine Erhöhung der erreichten Maxima einhergeht, liegt vor allem daran, daß die Glycerin- und insbesondere die Fettsäurenkonzentration nach Beendigung der Infusion steil ansteigen.

Der Abfall und der durch steigende Dosen Catecholamine verzögerte Wiederanstieg der Fettsäuren wird vermutlich durch eine Vasokonstriktion im Depotfettgewebe hervorgerufen, zu der es infolge der α -adrenergen Wirkung der Catecholamine kommt. Die Gefäßverengung könnte dafür verantwortlich sein, daß der Abtransport von FFS aus dem Depotfett zunächst gedrosselt wird. Im weiteren Verlauf der Infusion entstehen aufgrund des lipolysesteigernden Effekts der Catecholamine FFS in vermehrtem Maß. Ihr Abtransport aus dem Depotfettgewebe ist in

vollem Umfang jedoch erst nach Beendigung der Infusion mit der nun einsetzenden Wiedererschaffung der Gefäße möglich, so daß aus diesem Grunde die Konzentration der FFS im Blut dann besonders stark zunimmt. Das freie Glycerin wird von der Vasokonstriktion nicht in dem Ausmaß wie die FFS betroffen, weil es die Fettzelle leichter verlassen kann als die FFS (WILLIAMSON, 1964; CUSHMAN, 1970). Die Vermutung, daß es sich bei dem geschilderten Phänomen um einen α -adrenergen Gefäßeffekt handelt, wird noch dadurch gestützt, daß die Auswirkungen während einer Noradrenalininfusion stärker sind als unter Adrenalin.

Wenn die Annahme richtig ist, daß die Catecholamine mit ihrer β -adrenergen Wirkungskomponente die Lipolyse beschleunigen und mit ihrem α -adrenergen Effekt auf die Gefäße das Ausmaß dieser Lipolyse während der Infusion verdecken, müßte durch Applikation eines nur auf die β -Rezeptoren gerichteten Sympathicomimeticums die Lipolyse besonders stark stimuliert werden und die mit der Vasokonstriktion verbundenen Effekte verschwinden.

Abb. 11 zeigt, daß das tatsächlich der Fall ist: Isoproterenol als fast reiner β -Rezeptorenstimulator hebt sowohl den Glycerin- als auch den Fettsäurenspiegel sofort nach Infusionsbeginn an und läßt sie im weiteren Verlauf steil ansteigen. Die Wirkung von $0,1 \mu\text{g}$ Isoproterenol/kg Körpergewicht/min wird mit der Wirkung von $0,25 \mu\text{g}$ Adrenalin/kg Körpergewicht/min verglichen (wegen des positiv chronotropen Effekts auf das Herz konnte Isoproterenol nicht höher dosiert werden). Die Effekte beider Catecholamininfusionen auf die Lipolyse sind praktisch gleich, wie unschwer an den Zunahmen der Glycerinkonzentrationen zu erkennen ist. Der Befund, daß die FFS unter Isoproterenol eine deutlich höhere Konzentration erreichen als unter Adrenalin, ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß Adrenalin durch eine Beschleunigung der Gly-

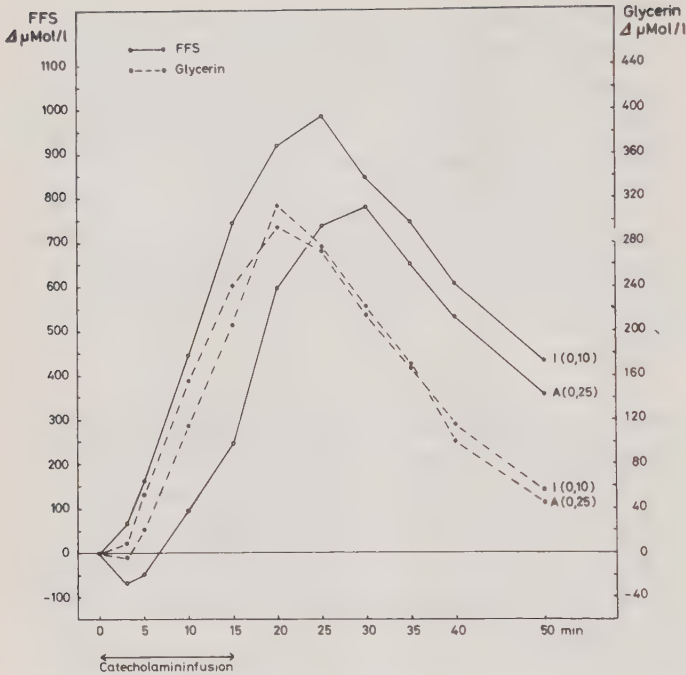


Abb. 11: Vergleich der Wirkungen von 0,1 μg Isoproterenol/kg Körpergewicht/min (I) und 0,25 μg Adrenalin/kg Körpergewicht/min (A) auf die Konzentrationen der FFS und des Glycerins im Plasma (Mittelwerte von 4 Pferden). Dargestellt sind die Konzentrationsänderungen gegenüber den Ausgangswerten.

Ausgangswerte:

Isoproterenolversuch: 527 μMol FFS/l Plasma, 42 μMol Glyc./l Plasma

Adrenalinversuch: 518 μMol FFS/l Plasma, 61 μMol Glycerin/l Plasma

kogenolyse den Blutglukosespiegel anhebt und auf diese Weise die Re-synthese von Triglyceriden fördert.

Der lipolysesteigernde Effekt der Catecholamine nimmt also in der Reihenfolge Noradrenalin < Adrenalin < Isoproterenol, d.h. mit dem β -adrenergen Wirkungsanteil, zu. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß die

Lipolyse beim Pferd vor allem über eine Erregung der β -Rezeptoren zu beschleunigen ist.

Um die Möglichkeit auszuschließen, daß die Lipolyse auch über eine Erregung der α -Rezeptoren stimuliert werden kann, bietet es sich an, die Auswirkungen einer selektiven Erregung der α -Rezeptoren zu untersuchen (Abb. 12): Eine Adrenalininfusion unter gleichzeitiger Blockade der β -Rezeptoren mit Propranolol führt dazu, daß der FFS-Spiegel kurz

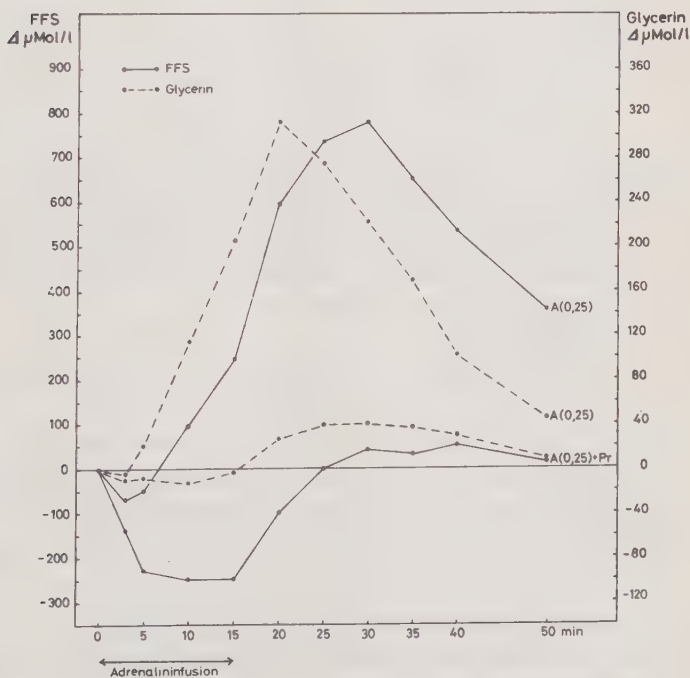


Abb. 12: Vergleich der Wirkungen von 0,25 μg Adrenalin/kg Körpergewicht/min + Propranolol (A + Pr) und 0,25 μg Adrenalin/kg Körpergewicht/min (A) auf die Konzentrationen der FFS und des Glycerins im Plasma (Mittelwerte von 4 Pferden). Dargestellt sind die Konzentrationsänderungen gegenüber den Ausgangswerten. Propranololapplikation: 0,2 mg/kg Körpergewicht einmalig, 6,5 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min als Dauerinfusion.
Ausgangswerte: Adrenalin- + Propranololversuch: 600 μMol FFS/l Plasma, 47 μMol Glycerin/l Plasma; Adrenalinversuch: s. Abb. 9

nach Infusionsbeginn wegen der ausgeprägten Vasokonstriktion deutlich und anhaltend absinkt und erst lange nach Infusionsende den Ausgangswert wieder erreicht. Die Glycerinkonzentration fällt ebenfalls während der Infusion ab, steigt aber danach deutlich über die Kontrolle an (Propranolol allein hat keinen Einfluß auf die Lipolyse - Abb. 13).

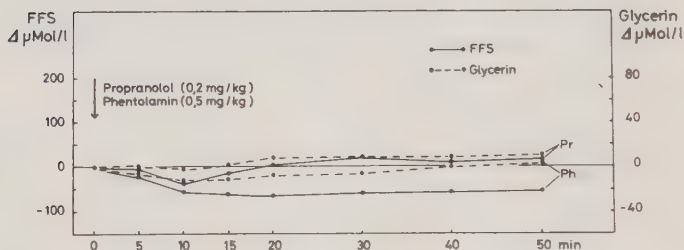


Abb. 13: Vergleich der Wirkungen von Propranolol = Pr (Einleitungs-dosis: 0,2 mg/kg Körpergewicht; Erhaltungsdosis: 6,5 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min) und Phentolamin = Ph (einmalige Injektion: 0,5 mg/kg Körpergewicht) auf die Konzentrationen der FFS und des Glycerins im Plasma (Mittelwerte von 4 Pferden). Dargestellt sind die Konzentrationsänderungen gegenüber den Ausgangswerten.

Ausgangswerte:

Propranololversuch: 461 μMol FFS/l Plasma, 43 μMol Glycerin/l Plasma

Phentolaminversuch: 499 μMol FFS/l Plasma, 36 μMol Glyc./l Plasma

Es läßt sich nach diesem Versuch nicht mit Sicherheit ausschließen, daß auch die Erregung der α -Rezeptoren eine geringgradige Beschleunigung der Lipolyse verursacht. Wenn das so wäre, müßte eine Blockade der α -Rezeptoren den lipolysesteigernden Effekt der Catecholamine verringern.

Genau das Gegenteil ist jedoch der Fall (Abb. 14): Wenn die α -Rezeptoren durch Phentolamin blockiert sind, hebt Noradrenalin (1,5 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min) den Glycerin- und Fettsäurenspiegel während der Infusion schneller, steiler und höher an als alle anderen getesteten Catecholamine (Phentolamin allein beschleunigt die Lipolyse nicht - Abb. 13).

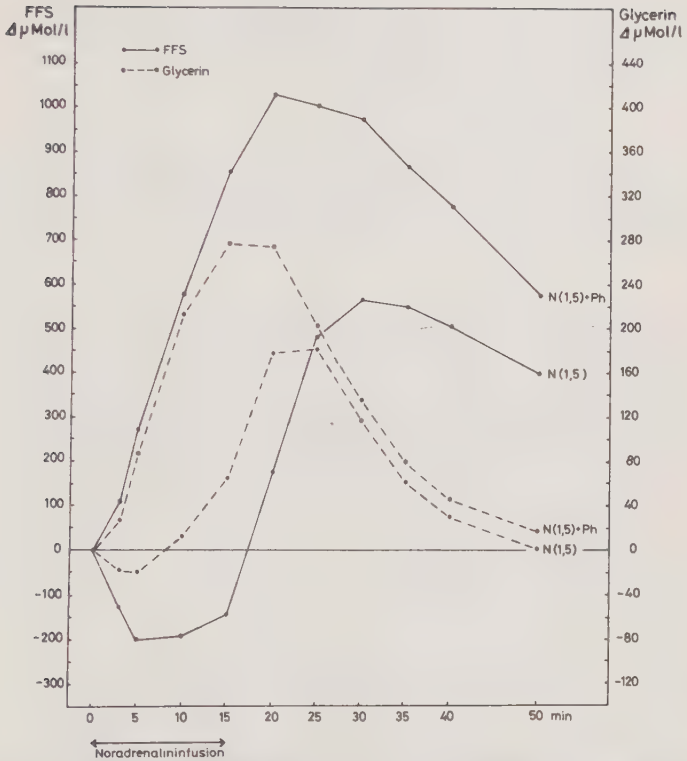


Abb. 14: Vergleich der Wirkungen von 1,5 μg Noradrenalin/kg Körpergewicht/min + Phentolamin (N + Ph) und 1,5 μg Noradrenalin/kg Körpergewicht/min (N) auf die Konzentrationen der FFS und des Glycerins im Plasma (Mittelwerte von 4 Pferden). Dargestellt sind die Konzentrationsänderungen gegenüber den Ausgangswerten. Phentolaminapplikation: 0,5 mg/kg Körpergewicht einmalig. Ausgangswerte: Noradrenalin- + Phentolaminversuch: 423 μMol FFS/l Plasma, 31 μMol Glycerin/l Plasma; Noradrenalinversuch: s. Abb. 10

Die maximal erreichten Glycerin- und Fettsäurenkonzentrationen weisen darauf hin, daß mit 1,5 μg Noradrenalin/kg Körpergewicht/min bei

gleichzeitiger Blockade der α -Rezeptoren die Lipolyse genauso stimuliert wird wie mit 0,25 μg Adrenalin/kg Körpergewicht/min und mit 0,1 μg Isoproterenol/kg Körpergewicht/min. Abb. 14 macht die Wirkung der Vasokonstriktion noch einmal besonders deutlich.

Damit ist die Aussage gesichert, daß die Catecholamine beim Pferd ausschließlich über eine Erregung der β -Rezeptoren die Lipolyse stimulieren.

In der Literatur sind ähnliche Befunde bei anderen Spezies vor allen Dingen deshalb immer wieder in Zweifel gezogen worden, weil sie mit der Aussage nicht in Einklang zu bringen sind, daß Noradrenalin die Lipolyse stärker beschleunigt als Adrenalin. Zu dieser Auffassung, die im krassen Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen steht, führten zahlreiche Untersuchungen bei verschiedenen Spezies: Noradrenalin ist wirksamer als Adrenalin bei der Ratte *in vitro* (WENKE et al., 1964; STOCK und WESTERMANN, 1965) und *in vivo* (BARRET, 1965), beim Hund *in vitro* (BALLARD et al., 1971) und *in vivo* (HAVEL und GOLDFIEN, 1959) sowie beim Menschen *in vivo* (GOLDFIEN und HAVEL, 1959; WEINGES, 1967). Manche dieser Ergebnisse sind allerdings deswegen anzuzweifeln, weil die FFS als alleiniger Parameter für den Grad der Lipolyse herangezogen wurden. Da Adrenalin in besonderem Maß die Resynthese von Triglyceriden fördern soll (WENKE, 1966), kann die Fettsäurenkonzentration im Medium bzw. im Plasma über die tatsächliche Lipolyserate u.U. wenig Aufschluß geben.

Auch aus anderen Gründen wird von verschiedenen Autoren dem Noradrenalin eine wesentlich größere Bedeutung für die Lipolyse zuerkannt als dem Adrenalin:

1. Das Fettgewebe wird sympathisch innerviert, und eine Freisetzung

von Noradrenalin an den Nervenendigungen führt zur Aktivierung der Triglyceridlipase (CORRELL, 1963; BRODIE et al., 1965; ROSELL, 1965).

2. Die lipolysefördernden Wirkungen der Muskelarbeit (HAVEL, 1965) und des Kältestresses (STOCK und WESTERMANN, 1965) lassen sich durch Entfernen des Nebennierenmarks nicht verhindern, wohl aber durch Blockade der sympathischen Nerven.

Nachdem jedoch in den vorliegenden Untersuchungen Adrenalin im Pferdedepotfett eine wesentlich größere lipolysesteigernde Aktivität entfaltet als Noradrenalin, erscheint es nicht ausgeschlossen, daß beim Pferd die Hormone des Nebennierenmarks eine wichtigere Rolle im Fettstoffwechsel spielen als das sympathische Nervensystem.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Einfluß verschiedener Hormone auf die Mobilisation des Pferdedepotfetts wurde in vitro und in vivo untersucht.

In-vitro-Versuche:

1. Adrenalin, Noradrenalin, TSH, ICSH und Arginin-Vasopressin beschleunigen im Gegensatz zu ACTH, Glukagon und Lysin-Vasopressin die Lipolyse.
2. Die Catecholaminwirkung auf die Lipolyse kann durch geringe Mengen eines β -Rezeptorenblockers (Propranolol), aber auch durch hohe Dosen eines α -Rezeptorenblockers (Phentolamin) aufgehoben werden.
3. Insulin hat beim Pferd einen ausgeprägten antilipolytischen Effekt.

In-vivo-Versuche:

1. TSH steigert auch in vivo die Lipolyserate.
2. Adrenalin stimuliert beim Pferd im Gegensatz zu allen bisher untersuchten Spezies die Lipolyse wesentlich mehr als Noradrenalin.
3. Die Lipolyse wird beim Pferd ausschließlich über eine Erregung der β -Rezeptoren beschleunigt.
4. Die α -adrenerge vasokonstriktorische Komponente der Adrenalin- und Noradrenalinwirkung ist dafür verantwortlich, daß während der Catecholamininfusion nur ein Teil der in den Zellen freigesetzten Fettsäuren aus dem Depotfett abtransportiert wird.

Literaturverzeichnis

1. AHLQUIST, R.P., 1948: Am.J.Physiol. 153:586
2. ARIENS, E.J., WAELEN, M.J.G.P., SONNEVILLE, P.F., und SIMONIS, A.M., 1963: Arzneimittel-Forsch. 13:541
3. BALLARD, K., COBB, C.A., und ROSELL, S., 1971: Acta physiol.scand. 81:246
4. BARRET, A.M., 1965: Brit.J.Pharmacol. 25:545
5. BRODIE, B.B., MAICKEL, R.P., und STERN, D.N., 1965: In: Handbook of Physiology, Section 5. Adipose Tissue. Ed. by Williams and Wilkins, Baltimore. S.583
6. BRODIE, B.B., DAVIES, J.I., HYNIE, S., KRISHNA, G., und WEISS, B., 1966: Pharmacol.Rev. 18:273
7. BUTCHER, R.W., 1970: Adipose Tissue, Suppl. 2:7
8. BUTCHER, R.W., und SUTHERLAND, E.W., 1962: J.Biol.Chem. 237:1244
9. BUTCHER, R.W., HO, R.J., MENG, M.C., und SUTHERLAND, E.W., 1964: Abstracts Sixth Intern.Congress of Biochem. IUB Vol. 32:715
10. BUTCHER, R.W., SNEYD, J.G.T., PARK, C.R., und SUTHERLAND, E.W., 1966: J.Biol.Chem. 241:1652
11. CALDWELL, A.B., und FAIN, J.N., 1971: Endocrinology 89:1195
12. CARLSON, L.A., FRÖBERG, S., und PERSSON, S., 1965: Acta physiol.scand. 63:434
13. CHEN, R.F., 1967: J.Biol.Chem. 242:173
14. CORRELL, J.W., 1963: Science 140:387
15. CROFFORD, O.B., und RENOLD, A.E., 1965: J.Biol.Chem. 240:14
16. CUSHMAN, S.W., 1970: Adipose Tissue, Suppl. 2:162
17. DAVOREN, P.R., und SUTHERLAND, E.W., 1963: J.Biol.Chem. 238:3016
18. DI GIROLAMO, M., RUDMAN, D., REID, M.B., und SEIDMAN, F., 1961: Endocrinology 68:457
19. ELLIS, S., KENNEDY, B.L., EUSEBI, A.J., und VINCENT, N.H., 1967: Ann.N.Y.Acad.Sci. 139:826
20. GALTON, D.J., 1971: The Human Adipose Cell. Ed. by Butterworth & Co. Ltd., London. S.117
21. GOLDFIEN, A.J., und HAVEL, R.J., 1959: J.Clin.Invest. 38:1007

22. GORDON, R.S., und CHERKES, A., 1956: J.Clin.Invest. 35:206
23. HAVEL, R.J., 1965: In: Handbook of Physiology, Section 5. Adipose Tissue. Ed. by Williams and Wilkins, Baltimore. S.575
24. HAVEL, R.J., und GOLDFIEN, A.J., 1959: J.Lipid Res. 1:102
25. HERRERA, E., und AYANZ, A., 1972: J.Lipid Res. 13:802
26. HYNIE, S., KRISHNA, G., und BRODIE, B.B., 1965: Fed.Proc. 24:188
27. ISSEKUTZ, B., MILLER, H.I., PAUL, P., und RODAHL, K., 1964: Am. J.Physiol. 207:583
28. JEANRENAUD, B., und RENOLD, A.E., 1959: J.Biol.Chem. 234:3082
29. JELINKOVA -TENOROVA, M., und HRUZA, Z., 1963: Gerontologia 7:168
30. JUNGAS, R.L., 1966: Proc.nat.Acad.Sci. 56:757
31. JUNGAS, R.L., und BALL, E.G., 1963: Biochemistry 2:383
32. JUNGAS, R.L., und SCHWARTZ, J.P., 1970: Adipose Tissue, Suppl 2:37
33. KLAINER, L.M., CHI, Y.M., FRIEDBERG, S.L., RALL, T.W., und SUTHERLAND, E.W., 1962: J.Biol.Chem. 237:1239
34. KNIGHT, B.L., und ILIFFE, J., 1973: Biochem.J. 132:77
35. KO, H., und ROYER, M.E., 1967: Analyt.Biochem. 20:205
36. KREBS, H.A., BARTLEY, W., GRIFFITHS, D.E., und STOCKEN, L.A., 1964: In: Biochemisches Taschenbuch, II. Teil. Herausgeber: H.M. Rauben. Springer-Verlag. S.524
37. LYNN, W.S., MAC LEOD, R.M., und BROWN, R.H., 1960: J.Biol. Chem. 235:1904
38. MARGOLIS, S., und VAUGHAN, M., 1962: J.Biol.Chem. 237:44
39. PERRY, W.F., und BOWEN, H.F., 1962: Can.J.Biochem.Physiol. 40:749
40. PILKINGTON, T.R.E., LOWE, R.D., ROBINSON, B.F., und TITTERINGTON, E., 1962: Lancet II.:316
41. RESHEF, L., SHAFRIR, E., und SHAPIRO, B., 1958: Metabolism 7:723
42. ROSELL, S., 1965: Adv.Exp.Med.Biol. 4:25
43. RUDMAN, D., 1963: J.Lipid Res. 4:119
44. RUDMAN, D., 1965: Ergebn.Physiol. 56:297
45. RUDMAN, D., und SHANK, P.W., 1966: Endocrinology 79:565
46. RUDMAN, D., und DI GIROLAMO, M., 1967: Adv.Lipid Res. 5:35

47. RUDMAN, D., MALKIN, M.F., BROWN, S.J., GARCIA, L.A., und ABELL, L.L., 1964: J.Lipid Res. 5:38
48. SCHMIDT, F.H., und VON DAHL, K., 1968: Z.klin.Chem.klin.Biochem. 6:156
49. SENFT, G., SCHULTZ, G., MUNSKE, K., und HOFFMANN, M., 1968: Diabetologia 4:322
50. SHAPIRO, B., CHOWERS, I., und ROSE, G., 1957: Biochim.Biophys. Acta 23:115
51. STEINBERG, D., und VAUGHAN, M., 1965: In: Handbook of Physiology, Section 5. Adipose Tissue. Ed. by Williams and Wilkins, Baltimore. S.335
52. STOCK, K., und WESTERMANN, E., 1965: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 251:465
53. STOCK, K., und WESTERMANN, E., 1966: Life Sci. 5:554
54. STRAND, O., VAUGHAN, M., und STEINBERG, D., 1964: J.Lipid Res. 5:554
55. SUTHERLAND, E.W., ØYE, I., und BUTCHER, W., 1965: Rec.Progr. Horm.Res. 21:623
56. VAUGHAN, M., 1967: J.Clin.Invest. 46:1482
57. VAUGHAN, M., und STEINBERG, D., 1963: J.Lipid Res. 4:193
58. VAUGHAN, M., BERGER, J.E., und STEINBERG, D., 1964: J.Biol. Chem. 239:401
59. WEINGES, K.F., 1967: In: Die Pathogenese des Diabetes mellitus. Die endokrine Regulation des Fettstoffwechsels. Herausgeber: E. Klein. Springer-Verlag. S.175
60. WENKE, M., 1966: Adv.Lipid Res. 4:69
61. WENKE, M., 1970: Adipose Tissue, Suppl. 2:55
62. WENKE, M., MÜHLBACHOVA, E., und HYNIE, S., 1962: Arch.int. Pharmacodyn. 136:104
63. WENKE, M., MÜHLBACHOVA, E., ELISOVA, K., SCHUSTEROVA, D., und HYNIE, S., 1964: Intern.J.Neuropharmacol. 3:283
64. WESTERMANN, E., 1967: In: Die Pathogenese des Diabetes mellitus. Die endokrine Regulation des Fettstoffwechsels. Herausgeber: E. Klein. Springer-Verlag. S.157
65. WESTERMANN, E., und STOCK, K., 1963: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 245:102
66. WESTERMANN, E., und STOCK, K., 1970: Adipose Tissue, Suppl. 2:47

67. WIELAND, O., und SUYTER, M., 1957: Biochem.Z. 329:320
68. WILLIAMSON, J.R., 1964: J.Cell.Biol. 20:57
69. WINEGRAD, A.I., und RENOLD, A.E., 1958: J.Biol.Chem. 233:267

Zum Abschluß der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. Kraft Drepper, ehemaliger Direktor des Instituts für Veterinär-Biochemie der Freien Universität Berlin, für die großzügig gewährten Arbeitsmöglichkeiten in seinem Institut sowie für die Hilfe bei der Abfassung der Arbeit.

Besonders dankbar bin ich auch Herrn Prof. Dr. Hubert Weik, der mir das Thema überlassen und mich bei der Durchführung der Versuche und bei der Abfassung der Arbeit beraten hat.

Fräulein Monika Schwerdtfeger gebührt mein Dank für die Unterstützung bei der Versuchsdurchführung und bei der Anfertigung der Abbildungen.

Den Firmen Hoechst, Organon, Ciba, Behringwerke und Rhein-Pharma sei an dieser Stelle für die Überlassung der Chemikalien gedankt.

Lebenslauf

Am 29. 6. 1944 wurde ich als Sohn des Diplom-Kaufmanns Hans Zander und seiner Ehefrau Maria, geb. Oberländer, in Langen (Kreis Wesermünde) geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Loxstedt (Kreis Wesermünde) von 1950 bis 1955 und der Allmersschule in Bremerhaven von 1955 bis 1956 besuchte ich von 1956 bis 1963 die Wilhelm-Raabe-Schule (Gymnasium) in Bremerhaven, wo ich im März 1963 die Reifeprüfung bestand.

Von 1963 bis 1967 war ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen immatrikuliert. Im WS 1967/68 begann ich an der Universität München das Studium der Veterinärmedizin, das ich ab SS 1968 an der Freien Universität fortsetzte und im Oktober 1972 mit dem tierärztlichen Staatsexamen abschloß.

Seit Oktober 1972 bin ich als Wissenschaftlicher Assistent im Institut für Veterinär-Physiologie, -Biochemie, -Pharmakologie und -Toxikologie der Freien Universität beschäftigt.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

